Synergistic compsn. with microbicidal properties

Publication number:	FR2729050 (A1)	
Publication date:	1996-07-12	Cited documents:
Inventor(s):	VAN LEEUWEN ALEXANDRA VICTORIA +	EP0524548 (A1)
Applicant(s):	OREAL [FR] ∻	DE4140474 (A1)
Classification:		EP0593897 (A1)
- international:	A01N31/02; A23L3/3499; A61K8/34; A61K47/10; A61Q17/00;	DE4240674 (C1)
	A01N31/00 ; A23L3/3463 ; A61K8/30 ; A61K47/10 ; A61Q17/00 ; (IPC1-7): A01N31/02; A23L3/349; A61K7/00; A61K7/48;	EP0547727 (A2)
	A61K47/10; A01N31/02; A01N31/14	
- European:	A61K8/34D; A01N31/02; A61Q17/00F	
Application number:	FR19950002134 19950223	

Abstract of FR 2729050 (A1)

Priority number(s): FR19950002134 19950223

Compsn. which resists or inhibits microbial degradation comprises a microbicidal combination of 2-6C polyols (I) and glycerol 3-9C alk(en)yl monoethers (II) in a physiological vehicle. The compsn. contains \} 15 wt.% monohydric aliphatic alcohols and contain no preservatives. (I) pref. comprise glycerol, propylene glycol, butylene glycol, isoprene glycol or sorbitol. (II) comprise 3-((2-ethylhexyl)oxy)-1,2-propanediol, 3-((heptyl)oxy)-1,2-propanediol, 3-((octyl)oxy)-1,2-propanediol or 3-((allyl)oxy)-1,2-propanediol. The compsns. contain 0.1-30 (esp. 5-15) wt.% (I) and 0.1-10 (esp. 0.5-1.5) wt.% (II). The monohydric aliphatic alcohol content is 10% or less, esp. zero. The vehicle is an opt. thickened aq. medium or an oil in water or water in oil emulsion.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11) N° de publication :

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction) 2 729 050

21) N° d'enregistrement national :

95 02134

(51) Int CI⁶: A 01 N 31/02, A 61 K 7/00, 7/48, 47/10, A 23 L 3/349(A 01 N 31/02, 31:14)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

- (22) Date de dépôt : 23.02.95.
- (30) Priorité :

71) Demandeur(s): L'OREAL SOCIETE ANONYME —

(72) Inventeur(s): VAN LEEUWEN ALEXANDRA VICTORIA.

- 43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 12.07.96 Bulletin 96/28.
- (56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.
- (60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :
- 73) Titulaire(s) :
- 74 Mandataire : L'OREAL.

(54) COMPOSITIONS RESISTANT A LA DEGRADATION MICROBIENNE.

(57) L'invention concerne de nouvelles compositions, en particulier cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microblenne, et comprenant dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système à activité microbicide contenant au moins un polyol en C₂-C₅ en association avec au moins un mono(C₃-C₃)alkyl-ou C₃-C₃)alcényléther de glycérol, ledit système étant par ailleurs exempt d'agents conservateurs classiques et ne contenant pas plus de 15% de monoalcool(s) aliphatique(s).

pas plus de 15% de monoalcool(s) aliphatique(s).

Ces compositions présentent l'avantage de bien se conserver sans devoir courir à l'utilisation d'agents conserver.

vateurs.



COMPOSITIONS RESISTANT A LA DEGRADATION MICROBIENNE

La présente invention concerne de nouvelles compositions, en particulier cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, et comprenant dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système à activité microbicide contenant au moins un polyol en C₂-C₆ en association avec au moins un mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, ledit système étant par ailleurs exempt d'agents conservateurs classiques et ne contenant que des quantités limitées, ou nulles, de monoalcool(s) aliphatique(s).

Pour assurer la conservation de nombreuses compositions, en particulier des compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires, on introduit généralement dans ces dernières, un ou plusieurs agents conservateurs qui permettent de les protéger de la dégradation engendrée par les microorganismes tels que les bactéries, les levures, ou autres.

Les agents conservateurs les plus couramment employés sont des composés organiques de synthèse parmi lesquels on peut citer, par exemple, l'acide salicylique et ses sels, l'acide sorbique et ses sels, l'acide parahydroxybenzoique, ses sels et ses esters, le 2-bromo 2-nitro 1,3-propanediol (Bronopol), l'imidazolidinyl urée ou le 2-phénoxyéthanol.

25

30

D'une manière générale, la plupart des conservateurs classiquement utilisés ou utilisables à ce jour sont régulièrement inscrits sur des listes positives de substances autorisées (voir par exemple la Directive Cosmétique de la C.E.E. 76/768-Annexe VI-Conservateurs-de mars 1993)

Or, la tendance actuelle, et la législation y afférente, évoluent de plus en plus vers la suppression de ces composés car ils ne sont pas tous totalement dépourvus de toxicité ou d'effets indésirables.

On sait par ailleurs qu'il est possible d'obtenir des compositions présentant une activité microbicide en introduisant dans ces dernières des quantités relativement élevées de monoalcools, en particulier de l'alcool éthylique.

Ainsi dans la demande de brevet EP-A-547 727, il est décrit des compositions aqueuses pour aseptiser la peau et désinfecter les mains, comprenant 35% en poids d'alcool éthylique et 1% en poids de 1-(2-ethylhexyl)glycerylether.

Toutefois, dans le domaine cosmétique notamment, lorsqu'on cherche à éliminer ou limiter la présence des conservateurs traditionnellement employés tout en assurant une protection bactériologique convenable des compositions, on ne peut pas recourir à l'alcool éthylique; en effet, pour que la protection bactériologique par l'alcool éthylique soit efficace, il faut en utiliser de trop fortes proportions, à savoir au moins 35 à 40% en poids, et le plus souvent entre 60 et

80%, et à ces taux élevés en alcool éthylique, les compositions deviennent irritantes et desséchantes pour la peau ou le cuir chevelu, et ne peuvent pas être utilisées dans la plupart des compositions à usages capillaires ou corporels.

5 Le besoin existe donc encore à ce jour quant à pouvoir disposer de compositions présentant une activité microbicide propre, qui soient exemptes d'agents conservateurs classiques et qui contiennent en outre des quantités limitées, ou nulles, de monoalcools, en particulier d'éthanol.

Par quantités limitées, on vise plus particulièrement selon la présente invention, 10 des quantités n'excédant pas 15% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Ainsi, après de nombreuses recherches menées sur la question, la demanderesse a maintenant découvert, de façon totalement inattendue et surprenante, qu'un système comprenant, dans un véhicule physiologiquement acceptable, au moins un polyol en C₂-C₆ associé à au moins un mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, présentait intrinséquement une action antimicrobienne importante et synergique, permettant d'assurer, par sa seule présence, la conservation des compositions dans lesquelles il est introduit.

Cette découverte est à la base de la présente invention.

20

25

30

35

La présente invention a ainsi pour objet de nouvelles compositions résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, et qui sont caractérisées par le fait qu'elles comprennent, dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système microbicide contenant au moins un polyol en C₂-C₆ et au moins un mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, lesdites compositions ne contenant pas plus de 15% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s), et étant exemptes d'agents conservateurs.

La présente invention a également pour objet des compositions de ce type à usage cosmétique, dermatologique, pharmaceutique ou alimentaire.

La présente invention a enfin pour objet l'utilisation d'une association entre au moins un polyol en C₂-C₆ et au moins un mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, comme unique système microbicide dans des, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires.

40 Mais d'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Le ou les polyols en C₂-C₆ qui peuvent être utilisés selon l'invention, sont choisis de préférence parmi la glycérine, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'isoprèneglycol, le sorbitol, ou un mélange de deux ou plusieurs de ces polyols. Les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol utilisables dans le cadre de l'invention, sont des produits connus en soi et sont faciles à préparer; leur fabrication est décrite dans la littérature, en particulier dans E. Baer, H.O.L. Fischer - J. Biol. Chem. 140-397-1941.

5

25

35

40

Parmi ces mono(C_3 - C_9)alkyl-ou (C_3 - C_9)alcényléther de glycérol, on préfère mettre en oeuvre le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(heptyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(octyl)oxy]-1,2-propanediol et le 3-[(allyl)oxy]-1,2-propanediol.

- 10 Un mono(C₃-C₉)alkyléther de glycérol plus particulièrement préféré selon la présente invention est le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, vendu par la société SCHULKE & MAYR G.m.b.H. sous la dénomination commerciale SENSIVA SC 50.
- Parmi les compositions résistant à la dégradation microbienne selon l'invention, on préfère celles dont le système microbicide comprend, dans un véhicule physiologiquement acceptable, soit une association entre la glycérine et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit une association entre du propylèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit une association entre du butylèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, soit enfin une association entre de l'isoprèneglycol et du 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol.

De façon tout à fait surprenante, le système microbicide selon l'invention procède d'un effet de synergie, l'activité antimicrobienne de ce système s'étant en effet révélée, à quantités comparables en produits actifs, netttement supérieure à celle du polyol en C₂-C₆ seul et à celle du mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol seul.

Dans les compositions résistant à la dégradation microbienne selon la présente invention, le ou les polyols en C₂-C₆ sont généralement présents dans des concentrations pondérales comprises entre environ 0,1 et 30%, de préférence entre environ 1 et 20%, et plus particulièrement encore entre environ 5 et 15%, le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont généralement présents dans des concentrations pondérales comprises entre environ 0,1 et 10%, de préférence entre environ 0,5 à 5%, et plus particulièrement encore entre environ 0,5 et 1,5%, à chaque fois par rapport au poids total des compositions.

Bien entendu les proportions entre le polyol en C_2 - C_6 et le mono(C_3 - C_9)alkyl-ou (C_3 - C_9)alcényléther de glycérol sont de préférence ajustées de manière telle que l'effet de synergie mentionné ci-dessus soit obtenu de manière optimale.

Comme indiqué précédemment, les compositions selon l'invention présentent une quantité en monoalcool(s) aliphatique(s) qui n'excède pas 15% du poids total de la composition.

De préférence cette teneur n'excède pas 10% en poids, de préférence encore ne dépasse pas 5% en poids.

Selon un mode particulièrement préféré de réalisation des compositions selon l'invention, ces dernières sont substantiellement, ou, de préférence encore, totalement exemptes, de tout monoalcool aliphatique.

- Le véhicule physiologiquement acceptable peut être un milieu aqueux épaissi ou non épaissi, une émulsion huile-dans-eau, une émulsion eau-dans-huile, ou autre.
- Les compositions selon la présente invention, résistant à la dégradation microbienne, peuvent se présenter sous toutes les formes habituelles requises pour l'utilisation dans les domaines cosmétique, dermatologique, pharmaceutique ou alimentaire (dispersions et suspensions aqueuses, crèmes, gels, gel-crèmes, etc...).
- 15 Selon les utilisations envisagées, ces compositions peuvent également contenir d'autres ingrédients ou actifs bien connus de l'état de la technique du domaine considéré.
- 20 Des exemples concrets, mais nullement limitatifs, illustrant l'invention vont maintenant être donnés.

EXEMPLES:

On a préparé des compositions cosmétiques sous la forme de crèmes, de composition suivante :

5

Alcool cétylstéarylique (C16/C18 - 30/70)	4,8 g
Mélange de mono et distéarate de glycéryle (Cerasynth SD de I.S.P.)	2 g
Alcool cétylstéarylique (C16/C18 - 30/70) oxyéthyléné par 33 moles d'oxyde d'éthylène	1,2 g
Mélange de 2-éthylhexanoate de cétostéaryle / Myristate d' isopropyle (90/10)	4 g
Huile de silicone (Silbione Huile 70 047 V300 de Rhône Poulenc Silicones)	1,5 g
Alcool cétylique pur bidistillé	1,5 g
Alcool stéarylique	1 g
Huile de vaseline	15 g
3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol (Sensiva SC 50 de Schulke &	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
Mayr G.m.b.H.) (actif 1)	хg
Polyol en C2-C6 (actif 2)	уg
Eau déminéralisée qsp	100 g

L'activité antimicrobienne de ces formules a été évaluée sur 4 microorganismes : Escherichia coli (bactérie gram-), Pseudomonas aeruginosa (bactérie gram-), Streptococcus faecalis (bactérie gram+), Candida albicans (levure),

au moyen d'un test adapté de la Pharmacopée Européenne (1991 - Efficacité de la protection antimicrobienne).

A l'instant initial T_0 , le taux d'inocolum (nombre de germes par gramme de produit) est d'environ 10^6 .

- Après 48 heures de contact, on a effectué une nouvelle lecture du nombre de germes (T₄₈). On a déterminé l'activité microbicide de chaque formule en calculant la différence entre T₀ et T₄₈ du nombre de germes restant. Cette différence (ou décontamination) est exprimée en Log.
- On a réuni les résultats obtenus (selon la nature et les quantités d'actifs) dans les tableaux (I) (II) et (III) ci-dessous.

 Dans ces tableaux, l'activité microbicide a été codée de la façon suivante :

Tableau (I)

Microorganismes Crèmes	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Sreptococcus faecalis	Candida albicans
crème sans actif	0	-	_	_
crème + 14% glycérine	0	O	_	
crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
crème + 1% SensivaSC50 + 14% glycérine	+++	+++	++	+

5

Tableau (II)

Microorganismes Crèmes	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Sreptococcus faecalis	<u>Candida</u> albicans
crème sans actif	0	1	-	•
crème + 14% propylèneglycol	+	+	_	_
crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
crème + 1% SensivaSC50 + 14% propylèneglycol	+++	++	+++	+++

10

Tableau (III)

Microorganismes Crèmes	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Sreptococcus faecalis	<u>Candida</u> <u>albicans</u>
crème sans actif	0	-	_	
crème + 14% butylèneglycol	+	+	0	0
crème + 1% SensivaSC50	+++	+	+	0
crème + 1% SensivaSC50 + 14% butylèneglycol	+++	+++	+++	+++

15

20

Ces résultats démontrent que, dans les conditions du test, les crèmes ne renfermant que de la glycérine, du propylèneglycol ou du butylèneglycol, n'ont au plus, qu'une très faible activité de décontamination microbienne, et que lorsqu'elles renferment ces mêmes polyols cette fois associés à de faibles quantités de Sensiva SC50, leur activité de décontamination est totale, dans la plupart des cas, et revèle une action synergique.

REVENDICATIONS

- Compositions résistant à, ou permettant de lutter contre, la dégradation microbienne, caractérisées par le fait qu'elles comprennent, dans un véhicule physiologiquement acceptable, un système microbicide contenant au moins un polyol en C₂-C₆ et au moins un mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléther de glycérol, lesdites compositions ne contenant pas plus de 15% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s), et étant exemptes d'agents conservateurs.
 - Compositions selon la revendication 1, caractérisées par le fait que le ou les polyols en C₂-C₆ sont choisis parmi, la glycérine, le propylèneglycol, le butylèneglycol, l'isoprèneglycol, le sorbitol ou leurs mélanges.

10

30

35

- 3. Compositions selon les revendications 1 ou 2, caractérisées par le fait que le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont choisis parmi le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(heptyl)oxy]-1,2-propanediol, le 3-[(allyl)oxy]-1,2-propanediol.
- 4. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le système microbicide est choisi parmi le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol associé à la glycérine, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol associé au propylèneglycol, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol associé au butylèneglycol, le 3-[(2-ethylhexyl)oxy]-1,2-propanediol associé à l'isoprèneglycol.
 - 5. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le ou les polyols en C_2 - C_6 sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,1 et 30% en poids par rapport au poids total de la composition.
 - 6. Compositions selon la revendication 5, caractérisées par le fait que le ou les polyols en C_2 - C_6 sont présents dans des concentrations comprises entre environ 1 et 20% en poids par rapport au poids total de la composition.
 - 7. Compositions selon la revendication 6, caractérisées par le fait que le ou les polyols en C_2 - C_6 sont présents dans des concentrations comprises entre environ 5 et 15% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 40 8. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 45 9. Compositions selon la revendication 8, caractérisées par le fait que le ou les mono(C₃-C₉)-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,5 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

10. Compositions selon la revendication 9, caractérisées par le fait que le ou les mono(C₃-C₉)alkyl-ou (C₃-C₉)alcényléthers de glycérol sont présents dans des concentrations comprises entre environ 0,5 et 1,5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5

10

20

25

- 11. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait qu'elles ne contiennent pas plus de 10% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s).
- 12. Compositions selon la revendication 11, caractérisées par le fait qu'elles ne contiennent pas plus de 5% en poids de monoalcool(s) aliphatique(s).
- 13. Compositions selon la revendication 12, caractérisées par le fait qu'elles sont exemptes de monoalcool aliphatique.
 - 14. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le véhicule physiologiquement acceptable est un véhicule aqueux épaissi ou non épaissi, une émulsion huile-dans eau ou une émulsion eau-dans huile.
 - 15. Utilisation des compositions telles que définies à l'une quelconque des revendications précédentes, comme unique système microbicide, dans des, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques, dermatologiques, pharmaceutiques ou alimentaires.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

de la

1

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche 2729050

FA 511487 FR 9502134

DOCI	JMENTS CONSIDERES COMME PI	ERTINENTS	Rocalications	
Catigorie	Citation du document avec indication, en cas de t des parties pertinentes		de la demande examinée	
X	EP-A-0 524 548 (HENKEL KGAA) 27 1993 * page 2, ligne 54 - page 3, ligne 10 - ligne 12 *		1,2,5-8, 11-15	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 19 Février 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 62602, * abrégé * & JP-A-01 106 825 (TERUMO/KAO) : 1989	·	1,2, 11-15	
x	DE-A-41 40 474 (SCHUELKE & MAYR Juin 1993 * page 2, ligne 23 - ligne 34 * * page 3, ligne 50 - ligne 59 * * page 4; exemple 4 * * page 5; exemple 6 *	GMBH) 17	1-6,8,9, 11-14	
X	EP-A-O 593 897 (ASTA MEDICA AG) 1994 * page 2, ligne 42 - ligne 45 * * page 3, ligne 27 - ligne 29 * * page 6, ligne 40 - ligne 42 *	27 Avril	1,11-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (MA.CL.Q) AO 1N A6 1K
E	DE-C-42 40 674 (SCHUELKE & MAYR Mars 1994 * revendications 1,3,10 *	GMBH) 24	1,3,14	
D, A	EP-A-0 547 727 (SCHUELKE & MAYR Juin 1993 * le document en entier *	GMBH) 23	1-15	
A	WO-A-93 11777 (UNIV TEMPLE) 24 * page 3, ligne 1 - ligne 25 * * page 5, ligne 1 - ligne 11 * * page 9, ligne 12 - ligne 22 *		1-15	
		-/		
سمر: ∀	CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES reicalièrement pertinent à tui seul reicalièrement pertinent en combinaism avec un	vembre 1995 T: thinnie ou princip E: document de brev à la daze de dépit de dépit ou qu'à	e à la base de l' ut bénéficient d' t et qui u'a été p une date postér	Examinates DETS, W Investion Vanc date satisficance public qu'à cette date cers.
A: per 40 00: 40	tre document de la même catégorie rément à l'executive d'un moies une revendication arrière-plan technologique général vulgation non-ècrite coment intercalaire	D : chè éass la dens L : chè pour d'autres A : membre de la mé	unde : raisons	

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

2729050

FA 511487 FR 9502134

de la PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

DOCU	JMENTS CONSIDERES COM			Revendications concursées de la densade		
atigorie	Citation du document avec indication, et des parties pertinentes	cas de be	······	Carried .		
A	WO-A-93 16737 (SIMMONS PAU 1993 * le document en entier *	L L) 2	Septembre	1-15		
	·					
					DOMAINES TECHN RECHERCHES (**	OUE LOLA
	Date	· Caddressed	de la sucherche		Deptision .	
Y: p	CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES articulièrement pertinent à bui seul articulièrement pertinent en combinaism avec un gree document de la même catégorie ertinent à l'ancoutre d'un moins une revendication		rembre 1995 T: thierie on prince E: document de le à la date de dé de dépât on qu' D: cléé dans la de L: clé pour d'autr	zipe å in base de evet bindificient e plt et qui n'n ôlè à une dute pastis mande	mers, V Florentes Fuse date anticione public qu'à catte date ricure.	
0:	s arrière-plus technologique général ivulgation non-écrite ocument interculaire		& : mambre de la 1	ntare famille, de	coment correspondent	